



Alimentação na Gravidez e Desenvolvimento de Asma na Infância

Dietary intake in pregnancy and childhood asthma

Juliana Nóbrega Pereira

Orientado por: Mestre Renata Barros

Monografia, Porto 2012

Agradecimentos

À minha orientadora, **Mestre Renata Barros**, pela orientação, dedicação, apoio e partilha de saberes,

À **família, pais e irmãs**, pelo carinho, apoio, ajuda e coragem que sempre me transmitiram,

MUITO OBRIGADO!

Índice

Lista de Abreviaturas	iii
Resumo	iv
Palavras-Chave	iv
Abstract	v
Keywords	v
1. Introdução.....	1
2. 1. Hipótese Antioxidante.....	3
2. 1. 1. Vitamina A	3
2. 1. 2. Vitamina C	4
2. 1. 3. Vitamina E	4
2. 1. 4. Zinco.....	5
2. 1. 5. Selênio.....	6
2. 1. 6. Frutas e Hortícolas	6
3. Hipótese da Vitamina D	7
4. Hipótese Lipídica	8
4.1. N-3 PUFA	9
4.1.2. Peixe e óleo de peixe	10
5. Alimentação Mediterrânica	11
6. Análise Crítica	12
7. Conclusões	15
Referências Bibliográficas	16

Lista de Abreviaturas

ALA- Ácido α -linolénico

AA- Ácido Araquidónico

DHA- Ácido Docosahexaenóico

EPA- Ácido Eicosapentaenóico

IgE- Imunoglobulina E

IL - Interleucina

ISAAC- Estudo Internacional de Asma e Alergias em Crianças

OR- *Odds Ratio*

PG E₂- Prostaglandina E₂

PUFA- Ácidos Gordos Polinsaturados

RCT- Estudo de Intervenção Randomizado Controlado

RR- Risco Relativo

Th1- Células *T helper 1*

Th2- Células *T helper 2*

Resumo

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas associada a uma hiperreactividade e a uma obstrução do fluxo de ar que flutua ao longo do tempo. Nas últimas décadas houve um aumento acentuado da prevalência de asma nos países ocidentais, sendo este aumento mais expressivo em crianças. Desta forma, constitui-se como um problema de saúde pública devido à sua elevada prevalência, cerca de 300 milhões de indivíduos em todo o mundo, associada morbilidade e elevado custo dos cuidados de saúde.

Surgem evidências que a alimentação materna durante a gravidez possa influenciar o desenvolvimento de asma e por isso alguns estudos têm avaliado a ingestão de determinados nutrientes e padrões alimentares durante a gravidez e o risco de desenvolvimento de asma na infância. Atualmente a evidência para a ligação dos fatores nutricionais e alimentares na gravidez e a prevenção do desenvolvimento de asma na infância é ainda fraca mas sugestiva para a vitamina E, hortícolas e fruta, e para a alimentação mediterrânica. São necessários estudos de intervenção e ensaios clínicos randomizados e controlados em grávidas, bem desenhados, que permitam clarificar melhor o papel da alimentação materna no desenvolvimento de asma na infância.

Se os resultados dos estudos de intervenção forem favoráveis para uma intervenção alimentar durante a gravidez, esta poderá ser a base de uma estratégia de saúde pública para reduzir a prevalência de asma em crianças e também nos adultos.

Palavras-Chave: Alimentação, Nutrição, Gravidez, Asma, Infância

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways associated with an hyperresponsiveness of the lung airways and an airflow obstruction. In the past decades, there was a strike increase of the asthma prevalence in westernized countries, especially in children. Therefore, asthma is a serious public health problem due to its high prevalence, over 300 million people worldwide, associated morbidity and elevated healthcare costs.

There is increasing evidence that maternal diet during pregnancy can influence asthma development and, therefore, some studies have try to investigate the relationship between nutrient dietary intake and dietary patterns in pregnancy and the associated risk of asthma during childhood. Therefore, the precise contribution of nutritional and dietary factors during pregnancy in preventing the asthma development in childhood is still weak, being the most suggestive evidence for vitamin E, vegetables, fruits and the Mediterranean diet in general. There is a need for well-designed intervention studies and randomized controlled trials in pregnant women that will further clarify the role of maternal diet in childhood asthma.

In case the future interventional studies show a clear association between maternal diet during pregnancy and asthma development during childhood, this could be the basis for a public health strategy to reduce the prevalence of asthma in children and consequently in adults.

Keywords: Diet, Nutrition, Pregnancy, Asthma, Childhood

1. Introdução

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas associada a uma hiperreactividade das vias aéreas e a uma obstrução do fluxo de ar que flutua ao longo do tempo.^(1, 2) Os sintomas característicos incluem pieira periódica, dispneia, tosse paroxística e aperto no peito.^(2, 3)

Na fisiopatologia da asma, várias células contribuem para o processo inflamatório exacerbado, sendo particularmente importante a ação dos mastócitos que libertam mediadores broncoconstritores, dos eosinófilos e das células *T helper 2* (Th2) que libertam citocinas tais como as Interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13 que contribuem para orquestrar a inflamação eosinófila e para a produção de Imunoglobulina E (IgE).⁽⁴⁾ Por outro lado as células estruturais também contribuem para a perpetuação da resposta inflamatória. Como resultado do processo inflamatório ocorre uma remodelação estrutural das vias aéreas que pode levar, juntamente com outros fatores como a excessiva contração das células musculares, ao estreitamento irreversível das vias respiratórias. Esta característica é em parte responsável pelos sintomas observados nos pacientes asmáticos.⁽³⁾ Desta forma, o tratamento da asma é direcionado sobretudo para a supressão da inflamação das vias respiratórias com a inalação de corticoesteróides e no alívio da broncoconstrição com broncodilatadores.⁽¹⁾

Nas últimas décadas, houve um aumento acentuado da prevalência de asma nos países ocidentais⁽⁵⁻⁸⁾ sendo este aumento mais expressivo em crianças.^(6, 9, 10) Estima-se que esta patologia afete cerca de 300 milhões de indivíduos em todo o mundo^(3, 11) e que seja a doença crónica mais comum em crianças.⁽¹²⁾ Em Portugal os estudos indicam uma prevalência de 11% em crianças (6-7 anos), e

5,2% em adultos (20-44anos).⁽¹³⁾ Desta forma, a asma constitui um problema de saúde pública devido à sua elevada prevalência, associada morbilidade e custos associados aos cuidados de saúde.⁽¹⁴⁾

Sabe-se que a etiologia da asma é multifatorial, através de mecanismos epigenéticos desenvolvem-se complexas interações entre fatores genéticos e ambientais.⁽¹⁵⁾ Em 1994, Seaton propôs pela primeira vez que o recente aumento na prevalência de asma poderia ser explicado pelas alterações da alimentação.⁽¹⁶⁾ Desde então várias hipóteses alimentares têm sido propostas, nomeadamente a hipótese antioxidante, da vitamina D e a lipídica, destacando-se assim a alimentação como potencial fator do ambiente responsável pelo aumento da asma.⁽²⁾

Por outro lado, evidências demonstram que as exposições pré-natais e nos primeiros anos de vida aos sinais ambientais têm vindo a ser reconhecidas como determinantes de uma série de desordens que persistem ao longo da vida, afetando assim o risco de doenças crónicas tanto em crianças como em adultos.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Prova disso são as associações existentes entre medidas como o comprimento corporal, a circunferência craniana e a função respiratória à nascença com o subsequente desenvolvimento de asma pelas crianças.^(20, 21)

Para além disto, sabe-se que o aumento do risco de asma está associado a exposição durante a gravidez a fatores ambientais como o tabaco⁽²²⁾, a poluição ambiental^(23, 24) e a poluição *indoor*.^(15, 24)

Surgem evidências que a alimentação materna durante a gravidez possa influenciar o desenvolvimento de asma na infância através de alterações no desenvolvimento das vias respiratórias do feto e da possível modulação das interações entre os alérgenos e o sistema imune.⁽⁸⁾ Assim sendo, o objetivo desta

monografia é fazer uma revisão da literatura sobre alimentação na gravidez e risco de desenvolvimento de asma na infância.

2. 1. Hipótese Antioxidante

Tem sido questionado que o recente aumento de asma possa ser em parte consequência da dieta ocidental.⁽¹⁶⁾ De facto o atual estilo de vida ocidental é dominado pelo consumo de alimentos processados, armazenados e transportados para longas distâncias com consequentes perdas das propriedades nutricionais, ao contrário da dieta tradicional marcada pela produção e venda local e pelo consumo pouco tempo após a colheita.⁽⁸⁾ A par destas alterações, verifica-se uma concomitante diminuição do consumo de frutas, hortícolas, leite, fibra alimentar e alimentos ricos em vitaminas e antioxidantes.^(25, 26) Por estes motivos, Seaton propôs em 1994 que a "dieta ocidental" teria aumentado a susceptibilidade da população à asma sugerindo como possível mecanismo uma redução das defesas no pulmão aumentando a permeabilidade da mucosa aos alérgenos, como resultado da redução da ingestão de antioxidantes.⁽¹⁶⁾ A partir daí, diversos estudos observacionais têm relacionado a ingestão de antioxidantes com os sintomas de asma.⁽²⁷⁾ Recentemente uma meta-análise concluiu que a ingestão de vitamina A e C bem como os níveis plasmáticos de vitamina C eram significativamente mais baixos em adultos e crianças com asma.⁽²⁸⁾ Desta forma surgiu interesse em investigar o efeito dos antioxidantes durante a gravidez no desenvolvimento de asma na infância.

2. 1. 1. Vitamina A

Os estudos coorte que avaliaram a ingestão de antioxidantes pelas mães não reportaram qualquer relação entre a ingestão de vitamina A e o risco de pieira e

asma na infância.⁽²⁹⁻³²⁾ Apenas um estudo de Myiake e colegas reportou uma associação inversa entre o β -Caroteno e o risco de eczema⁽³¹⁾.

Os estudos analisados demonstram que a ingestão de vitamina A na gravidez não parece ter influência nos sintomas de asma na infância.

2. 1. 2. Vitamina C

Os estudos coorte que investigaram a influência da ingestão de vitamina C durante a gravidez não encontraram relação com a asma na infância^(30, 32). Contudo, o coorte escocês de 2005 observou uma relação positiva entre alguns parâmetros de pieira e ingestão de vitamina C.⁽²⁹⁾ Os autores apontaram possíveis explicações, de entre as quais, o efeito pro-oxidante da vitamina C em excesso, o uso de suplementos de vitamina C por parte das mães, uma maior divulgação dos sintomas de pieira por parte das mães que consumiam maior quantidade de vitamina C e efeito dos confundidores estado sócio-económico e estilo de vida.⁽²⁹⁾

2. 1. 3. Vitamina E

Quanto à vitamina E, vários têm sido os estudos que reportam um efeito inverso significativo entre a ingestão de vitamina E e o risco de pieira e asma.^(29-31, 33) Martindale e colegas após terem observado um efeito inverso entre a ingestão de vitamina E nas grávidas e os sintomas de pieira em crianças até 2 anos de idade⁽²⁹⁾, realizaram um estudo com a mesma população para ver se esta associação se mantinha em crianças com 5 anos. Com esta idade o fenótipo de asma é mais claramente estabelecido e a criança pode ser mais corretamente classificada. Os resultados foram significativos para ingestão de vitamina E e os parâmetros pieira nos anos anteriores OR: 0.82, IC 95% (0.71-0.95), asma

OR:0.84 IC 95% (0.72-0.98), asma e pieira no ano anterior OR: 0.79, IC 95% (0.65-0.95) e pieira persistente OR:0.77, IC 95%, (0.63-0.93).⁽³³⁾

Um coorte finlandês de 2011 que investigou a relação entre a ingestão de antioxidantes pela mãe, no 8º mês de gravidez, e o desenvolvimento de asma em crianças com 5 anos, não observou quaisquer resultados significativos, inclusive para a vitamina E.⁽³²⁾ Os autores apontam como possíveis explicações para os resultados as variações que existem na ingestão alimentar de antioxidantes nas diferentes amostras dos diversos estudos. Mais ainda, o facto dos diversos estudos avaliarem o consumo alimentar da mãe em alturas distintas da gestação (1º e 2º trimestre⁽³⁰⁾ , 2º trimestre^(29, 33), ou toda a gravidez em geral⁽³¹⁾) pode contribuir para a inconsistência de resultados. Os autores postulam assim que possa haver uma altura específica da gravidez em que a toma de antioxidantes possa modular o desenvolvimento de alergias.⁽³²⁾

De acordo com o que foi anteriormente exposto, existe evidência fraca mas sugestiva que suporta o papel da ingestão de vitamina E durante a gravidez na prevenção dos sintomas de asma na infância (até aos 5 anos). No entanto existe necessidade de testar esta relação com estudos mais robustos como os estudos de intervenção randomizados controlados (RCTs).⁽¹⁴⁾

2. 1. 4. Zinco

Alguns estudos em grávidas têm reportado um efeito inverso entre a ingestão materna de zinco e os sintomas de pieira em crianças até aos 2 anos^(30, 31) e asma em crianças até aos 5 anos.⁽³³⁾ Porém houve um estudo coorte dinamarquês de 2004 que investigou a relação entre as concentrações de zinco no cordão umbilical e a ocorrência de pieira nas crianças até aos de 3 anos de idade que

não encontrou qualquer associação significativa.⁽³⁴⁾ Assim sendo, as evidências fornecidas por estes estudos são fracas e pouco sugestivas que o zinco tenha um papel na prevenção de asma durante a gravidez, sobretudo pela falta de resultados obtida no estudo que investigou a relação entre a concentração de zinco no cordão umbilical e o desenvolvimento de pieira⁽³⁴⁾, pois pensa-se que este seja melhor biomarcador da exposição do feto do que os Questionários de Frequência Alimentar (QFAs).⁽³⁵⁾

2. 1. 5. Selênio

Dois estudos de coorte analisaram a associação entre as concentrações de selênio medidos no sangue da mãe⁽³⁶⁾ e no cordão umbilical^(34, 36) e o risco de pieira e asma em crianças. Ambos os estudos mostraram um efeito protetor entre as concentrações de selênio no cordão umbilical e no sangue da mãe e os sintomas de pieira até aos 2 anos.^(34, 36) Contudo o estudo que analisou a relação entre selênio e asma não verificou nenhuma associação entre as concentrações de selênio medidas no sangue da mãe e no cordão umbilical e asma aos 5 anos.⁽³⁶⁾ Assim, parece não haver evidência entre o *status* de selênio da mãe e o desenvolvimento de asma em crianças até aos 5 anos.

2. 1. 6. Frutas e Hortícolas

Um estudo de coorte de 2007 reportou um efeito protetor do maior consumo de frutas e hortícolas no desenvolvimento de asma em crianças de 3 anos OR:0.42, IC 95% (0.18-0.99).⁽³⁷⁾ Já outro coorte escocês de 2007 mostrou um efeito protetor para a ingestão de maçã nos parâmetros alguma vez pieira OR:0.63, IC 95% 0.42-0.95), alguma vez asma OR: 0.54, IC 95 % (0.32-0.92) e asma diagnosticada pelo médico OR: 0.47, IC 95% (0.27-0.8) em crianças de 5 anos.⁽³⁸⁾

O coorte de Chatzi e colegas observou que o efeito individual da ingestão de hortícolas, quando consumidos mais do que 8 vezes por semana, estava inversamente associado com atopia OR:0.4, IC 95 % (0.22-0.72) e pieira persistente OR: 0.36; IC 95% (0.14-0.92) em crianças com 6 anos.⁽³⁹⁾ Por fim, um coorte de 2008 holandês não mostrou qualquer relação entre o consumo de fruta e hortícolas durante a gravidez e asma em crianças até aos 8 anos.⁽⁴⁰⁾

Os estudos apresentados sugerem que uma maior ingestão de frutas e hortícolas durante a gravidez está associada a uma diminuição do risco de desenvolvimento de asma e sintomas relacionados. Estes resultados são concordantes com os do estudo transversal português de 2008 que mostrou, em adultos asmáticos, que a maior ingestão de fruta fresca estava associada a um melhor controlo de asma OR:0.29, IC 95%, (0.10-0.83). Este estudo mostrou ainda que uma maior ingestão de frutos gordos e oleaginosos estava associada a uma melhor função respiratória OR:0.239, IC 95% (0.056-0.421).⁽⁴¹⁾

3. Hipótese da Vitamina D

Recentemente outra hipótese alimentar surgiu propondo que a deficiência em vitamina D poderia ser a causa do aumento de alergias e asma.⁽⁴²⁾ Esta hipótese decorreu da observação que a população dos países ocidentais passa cada vez mais tempo dentro de casa, expondo-se menos à luz solar, e assim sintetizando uma menor quantidade de vitamina D cutânea. Por outro lado tem se verificado que existe uma baixa ingestão de vitamina D, sobretudo em mulheres grávidas.⁽⁴²⁾ Estes dois fatores aliados ao facto da vitamina D estar relacionada com o sistema imune, promovendo a função reguladora das células T com consequente inibição

da diferenciação das células Th2⁽²⁾ estando estas últimas associadas ao fenótipo de asma⁽⁴³⁾, fortalecem esta hipótese.

Os estudos que relacionam a ingestão de vitamina D pelas mães e o risco de asma têm reportado efeitos controversos. Um coorte finlandês de 2009 demonstrou um efeito protetor por parte da vitamina D no risco de asma em crianças com 5 anos Risco Relativo (RR): 0.80 IC 95% (0.64-0.99).⁽⁴⁴⁾ Outros três coortes reportaram um efeito benéfico da ingestão de vitamina D na diminuição do risco de pieira em crianças com 16 a 24 meses, 3 e 5 anos,⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾ sendo que um deles falhou em demonstrar uma associação entre vitamina D e asma aos 5 anos.⁽⁴⁷⁾ Um estudo coorte espanhol de 2012 não reportou efeito entre os valores circulantes de 25-hidroxivitamina D na mãe e o risco de pieira e asma na infância⁽⁴⁸⁾ e outro reportou uma associação inversa entre maiores concentrações de 25-hidroxivitamina D no sangue das mães, e o risco de asma aos 9 anos. Contudo este último estudo não foi ajustado para potenciais confundidores, o que limita bastante a validade dos resultados.⁽⁴⁹⁾

Apesar da evidência ser proveniente de estudos observacionais, esta parece ser sugestiva de uma relação inversa entre a ingestão de vitamina D e o risco de pieira em crianças. Esta associação poderá ser melhor esclarecida quando forem publicados os resultados de RCTs que estão a decorrer em mulheres grávidas.⁽²⁾

4. Hipótese Lipídica

Nos países ocidentais, as alterações da alimentação acarretaram alterações na ingestão de gordura verificando-se um aumento do consumo de ácidos gordos polinsaturados (PUFA) n-6, sobretudo à custa dos óleos vegetais e das margarinas, e uma concomitante redução do consumo de n-3 PUFA⁽²⁶⁾ alterando assim o ratio de n-6/n-3 de 1:1 para 15-17:1. Em 1997 Black and Sharpe

propuseram que este aumento do consumo de n-6 PUFA e diminuição de n-3 PUFA, sobretudo dos n-3 derivados de peixes gordos, tenha contribuído para o aumento da asma.⁽⁵⁰⁾ Os mecanismos que explicam esta associação relacionam o aumento do ratio n-6/n-3 com o aumento dos níveis de Ácido Araquidónico (AA) nas membranas celulares com consequente aumento da síntese de eicosanóides como a Prostaglandina E₂ (PG E₂).⁽⁵⁰⁾ Em estudos realizados *in vitro*, a PG E₂, suprime a diferenciação das células *T helper 1* (Th1) e promove o fenótipo das Th2 associado com asma e doenças atópicas.⁽⁵¹⁾ Por outro lado, os n-3 PUFA diminuem a incorporação de AA nas membranas das células contribuindo assim para uma menor produção de PG E₂, pelo que a sua baixa ingestão pode levar, em última análise, ao desenvolvimento de doenças atópicas.⁽⁵²⁾

Recentemente têm sido conduzidos alguns estudos em grávidas, sobretudo observacionais, que investigam a influência da ingestão de n-3 PUFA, peixe e óleo de peixe no desenvolvimento de asma na infância.

4.1. N-3 PUFA

Um RCT observou o efeito da suplementação de n-3 PUFA em grávidas. Para isso foram dadas cápsulas de óleo de peixe [2.7g com 32% de Ácido Eicosopentaenóico (EPA) e 23% de DHA (Ácido Docosahexaenóico)] a algumas grávidas, a outras cápsulas de azeite, enquanto que as restantes não receberam quaisquer cápsulas. A suplementação decorreu a partir da 30^a semana de gravidez. Quando comparadas com as crianças cujas mães foram suplementadas com cápsulas de azeite, as crianças cujas mães foram suplementadas com óleo de peixe tinham menor probabilidade de desenvolver asma.⁽⁵³⁾ Infelizmente este estudo não foi controlado para placebo. Por outro lado, como as crianças filhas

das grávidas que não receberam cápsulas também possuíam um reduzido risco de desenvolver asma não foi possível retirar conclusões quanto ao efeito da suplementação. Outro RCT de Dunstan e colegas suplementou grávidas atópicas desde a 20ª semana de gestação com óleo de peixe (3.7 g com 27,7% de EPA e 56% de DHA) e verificou uma redução significativa da resposta da IL-10 das células mononucleares do cordão umbilical após estimulação com alérgeno de gato, para o grupo de tratamento.⁽⁵⁴⁾ Um coorte finlandês de 2011 observou que a baixa ingestão materna de ácido α -linolénico (ALA) e de n-3 PUFA estava associada a um aumento de asma na descendência, RR: 1.67, IC 95% (1.12-2.48) e RR: 1.66, IC 95% (1.11-2.48).⁽⁵⁵⁾ Já o coorte de Miyake mostrou que a ingestão de ALA OR: 0.52, IC 95% (0.28-0.97) e de DHA OR:0.37 IC 95%, (0.15-0.91) estavam associados a proteção contra pieira infantil em crianças com idades entre os 16 e os 24 meses.

4.1.2. Peixe e óleo de peixe

Um caso controlo retrospectivo de 2005 mostrou que o consumo de óleo de peixe, pelo menos uma vez por mês, em mães que apresentavam atopia tinha um efeito protetor no desenvolvimento de asma nas crianças.⁽⁵⁶⁾ Resultados semelhantes foram observados num coorte alemão de 2007 que mostrou que a elevada ingestão de peixe pela mãe nas últimas 4 semanas de gravidez estava inversamente relacionada com eczema durante os primeiros 2 anos de vida.⁽⁵⁷⁾ Já um coorte espanhol de 2007 que acompanhou crianças até aos 6 anos verificou que o consumo de peixe estava inversamente associado com o eczema no 1º ano, com um teste cutâneo positivo aos ácaros de poeira doméstica e com pieira atópica aos 6 anos.⁽⁵⁸⁾ A ingestão de peixe mais do que 2 a 3 vezes por semana estava também inversamente associada com pieira persistente OR:0.34; IC 95%

(0.13-0.84) no coorte de Chatzi. Por fim, um coorte finlandês de 2011 não observou relação entre a ingestão de óleo de peixe e peixe durante a gravidez e o desenvolvimento de asma nas crianças.⁽⁵⁵⁾

Os dois RCTs acima citados sugerem que a suplementação pré-natal com n-3 PUFA marinhos tem o potencial de influenciar a resposta imunológica aos alérgenos e reduzir a probabilidade da criança desenvolver asma e doenças alérgicas. Contudo, são necessários mais RCTs bem desenhados que clarifiquem a ação dos n-3 PUFA no desenvolvimento de asma. As informações dos coortes são limitadas ao desenho do estudo mas quase todos referem um efeito positivo para o peixe/óleo de peixe em parâmetros relacionados com alergia e asma. Note-se ainda que dois coortes^(55, 59) reportaram um efeito do ALA sugerindo que não são só os n-3 marinhos que podem modular o desenvolvimento de asma. A associação entre ALA e asma também foi reportada por um estudo transversal português de 2011 com adultos asmáticos que observou que este ácido estava associado com um melhor controlo de asma OR:0.18, IC 95% (0.06-.58).⁽⁶⁰⁾

5. Alimentação Mediterrânica

A alimentação Mediterrânica tradicional refere-se a um padrão alimentar existente na década de 60, nas áreas de plantação de oliveiras adjacentes ao mar Mediterrâneo.⁽⁶¹⁾ Este padrão alimentar é caracterizado por elevada ingestão de frutas e hortícolas, leguminosas, pão e cereais inteiros, peixe, azeite e frutos gordos e oleaginosos, moderada ingestão de produtos lácteos e ovos e baixa ingestão de carne vermelha. A alimentação mediterrânica é assim rica em fibra e antioxidantes, baixa em gordura saturada e possui um elevado teor de ácidos gordos monoinsaturados e de n-3 PUFA.⁽⁶²⁾

O coorte de Chatzi testou a hipótese de que a alimentação mediterrânica durante a gravidez podia ter influência nos sintomas de asma e atopia em crianças. Os resultados observados mostraram um efeito protetor da maior adesão à alimentação mediterrânica, durante a gravidez, e o sintoma pieira persistente OR:0.22, IC 95% (0.08–0.58), pieira atópica OR: 0.30 IC 95% (0.10–0.90) e atopia OR: 0.55 IC 95% (0.31–0.97) em crianças com 6 anos.⁽³⁹⁾ Em 2010 um estudo transversal espanhol analisou a adesão à alimentação mediterrânica durante a gravidez e concluiu que apenas o uso de azeite estava significativamente associado com pieira recorrente no 1º ano de vida.⁽⁶³⁾ Por fim, outro estudo transversal realizado em 2004 no México não encontrou nenhuma associação entre a adesão à alimentação mediterrânica pelas mães durante a gravidez e o risco de asma nas crianças com 6-7 anos.⁽⁶⁴⁾ Na análise deste estudo deve ser tida em conta o seu desenho bem como o facto do questionário de adesão à alimentação mediterrânica referente à gravidez, ter sido realizado cerca de 6-7 anos após a gravidez, sendo provável a ocorrência de um viés de memória.

Os resultados expostos apontam para um papel benéfico da adesão à alimentação mediterrânica durante a gravidez e o desenvolvimento de asma e doenças alérgicas na infância. Estes resultados são de certa forma coerentes com um estudo transversal português de 2008 que mostrou que em adultos asmáticos a elevada adesão à alimentação mediterrânica reduzia em 78% o risco de ter asma não controlada OR:0.22, IC 95% (0.10-0.83).⁽⁴¹⁾

6. Análise Crítica

Vários estudos observacionais e dois RCTs avaliaram a ingestão de determinados nutrientes, alimentos e padrão alimentar durante a gravidez e o risco de desenvolvimento de asma na infância. A maior parte dos antioxidantes testados

em estudos observacionais não apresentaram evidências de benefício no desenvolvimento de asma. Quanto aos n-3 PUFA, os RCTs analisados sugerem uma ação benéfica da suplementação na gravidez na modulação de asma⁽⁵³⁾ e alergia⁽⁵⁴⁾ na descendência, apesar das limitações na metodologia de um deles.⁽⁵³⁾ Contudo, uma revisão que avaliou a concentração de PUFA no cordão umbilical verificou que a relação com a asma na infância tem sido inconsistente e não obedece a um padrão.⁽⁶⁵⁾

Os estudos acima citados mostram uma evidência fraca mas sugestiva para a ingestão na gravidez de vitamina E, frutas, hortícolas e a prática de alimentação mediterrânica como fatores protetores para o desenvolvimento de asma em crianças. Talvez estes resultados tenham surgido porque ao analisar as frutas, os hortícolas e a prática de alimentação mediterrânica, analisam-se os alimentos como um todo e assim, tem-se em consideração a interação entre os nutrientes e o facto de alguns destes poderem estar correlacionados entre si.⁽⁶⁶⁾

Por outro lado os processos que levam ao desenvolvimento de alergias parecem ser iniciados cedo aquando do desenvolvimento do sistema imune pelo que as exposições ambientais *in utero* são particularmente importantes.^(24, 67) Mais ainda, a altura específica da exposição do feto aos nutrientes parece ser um aspeto chave que deve ser tido em conta no desenvolvimento de sistemas como o imunológico e o respiratório⁽⁶⁸⁾ e que por isso deve ser destacado em futuros estudos.

Uma das limitações desta revisão provém do facto dos dados apresentados serem provenientes sobretudo de estudos observacionais, uma vez que até à data só tinham sido publicados dois RCTs.^(53, 54) Estes estudos apresentam limitações inerentes à sua metodologia. Por exemplo, para aceder aos sintomas

de pieira e eczema foram utilizados questionários baseados no Estudo Internacional de Asma e Alergias em Crianças (ISAAC)⁽⁶⁹⁾. Este questionário foi desenhado para aceder à prevalência e severidade de asma e de doenças alérgicas em determinadas populações⁽¹³⁾ e apesar da sua utilização ter mostrado resultados reprodutíveis⁽⁷⁰⁾, a maneira mais efetiva seria obter a avaliação das crianças por parâmetros clínicos objetivos.⁽²⁹⁾ Por outro lado, os sintomas observados nos estudos apresentados relacionam-se maioritariamente com pieira. O sintoma pieira é muito comum em crianças, mesmo naquelas que não têm asma⁽³⁾ e por isso não é um bom preditor de asma a longo termo.⁽³¹⁾

Para aceder à alimentação durante a gravidez foram utilizado QFAs. Estes questionários, apesar de validados para a população em estudo, tendem a sobrestimar a ingestão de alimentos e nutrientes, comparativamente com os registos alimentares.⁽⁷¹⁾ Quanto à amostra dos estudos, estas são geralmente representativas da população local de onde é efetuado o estudo. Contudo, nos estudos de coorte analisados, em que as crianças são acompanhadas durante vários anos, verifica-se desistência por parte das mães em responder aos questionários. Esta desistência verifica-se sobretudo em mães com um nível educacional e estatuto sócio-económico mais baixo e em mulheres fumadoras. Outro fator relevante é que parece existir uma associação positiva entre o estatuto sócio-económico e os níveis plasmáticos de antioxidantes.^(29, 72) Todos estes fatores são passíveis de contribuir para o enviesamento dos resultados.

Um dos pontos fortes destes estudos é o facto da maioria serem coortes prospetivos, estudos com um grande tamanho amostral e que permitem observar uma relação temporal entre a exposição durante a gravidez e o desenvolvimento de asma na infância. Para além disso, estes são extensamente ajustados para

diversos potenciais confundidores, utilizam QFAs validados para o período da gravidez e reportam resultados consistentes para determinados nutrientes/ alimentos/ padrão alimentar. Posto isto, justifica-se a realização de estudos de intervenção na gravidez que permitam confirmar as evidências até agora sugeridas por estes estudos. O caminho a seguir parece não ser a análise dos nutrientes isoladamente, mas sim, o uso de alimentos e modelos alimentares por terem em consideração o efeito cumulativo e interativo entre os nutrientes e traduzirem mais fielmente a ingestão alimentar quotidiana, podendo levar a resultados mais satisfatórios.

7. Conclusões

Atualmente a evidência para grávidas de fatores nutricionais e alimentares com papel protetor no desenvolvimento de asma na infância é fraca mas sugestiva para a alimentação mediterrânica, hortícolas e fruta e vitamina E.

São necessários estudos de intervenção em grávidas, bem desenhados, que permitam clarificar o papel da alimentação materna no desenvolvimento de asma, particularmente aqueles que façam uma análise de grupos alimentares e padrões alimentares por abrangerem mais amplamente o consumo de nutrientes e serem mais preditivos do risco da doença. Se os resultados de uma intervenção na alimentação materna durante a gravidez forem favoráveis esta pode ser a base de uma estratégia de saúde pública para reduzir a prevalência de asma em crianças e em última instância em adultos.

Referências Bibliográficas

1. Holgate ST, Arshad HS, Roberts GC, Howarth PH, Thurner P, Davies DE. A new look at the pathogenesis of asthma [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. Clin Sci (Lond). 2010; 118(7):439-50.
2. Allan K, Devereux G. Diet and asthma: nutrition implications from prevention to treatment [Review]. Journal of the American Dietetic Association. 2011; 111(2):258-68.
3. Asthma Glf. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011:8-124.
4. Georas SN, Guo J, De Fanis U, Casolaro V. T-helper cell type-2 regulation in allergic disease [Comparative Study Review]. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2005; 26(6):1119-37.
5. Burr ML, Wat D, Evans C, Dunstan FD, Doull IJ. Asthma prevalence in 1973, 1988 and 2003 [Research Support, Non-U.S. Gov't]. Thorax. 2006; 61(4):296-9.
6. Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, King M, Minor P, Bailey C, et al. National surveillance for asthma--United States, 1980-2004. MMWR Surveill Summ. 2007; 56(8):1-54.
7. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report [Review]. Allergy. 2004; 59(5):469-78.

8. Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Nature reviews Immunology*. 2006; 6(11):869-74.
9. McNeill G, Tagiyeva N, Aucott L, Russell G, Helms PJ. Changes in the prevalence of asthma, eczema and hay fever in pre-pubertal children: a 40-year perspective [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2009; 23(6):506-12.
10. Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, Limb ES. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004 [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Thorax*. 2007; 62(1):85-90.
11. Cote J, Cartier A, Robichaud P, Boutin H, Malo JL, Rouleau M, et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plans following treatment optimization [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997; 155(5):1509-14.
12. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Jr., Becker A, Zar HJ, Sly PD, et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger [Practice Guideline]. *Pediatric pulmonology*. 2011; 46(1):1-17.
13. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1998; 12(2):315-35.
14. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis [Meta-

Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011; 127(3):724-33 e1-30.

15. Sly PD. The early origins of asthma: who is really at risk? [Review]. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2011; 11(1):24-8.

16. Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? Thorax. 1994; 49(2):171-4.

17. Gillman MW. Developmental origins of health and disease [Comment Editorial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. The New England journal of medicine. 2005; 353(17):1848-50.

18. de Vries A, Howie SE. Diet and asthma--can you change what you or your children are by changing what you eat? [Review]. Pharmacology & therapeutics. 2009; 122(1):78-82.

19. Dietert RR. Maternal and childhood asthma: risk factors, interactions, and ramifications [Review]. Reprod Toxicol. 2011; 32(2):198-204.

20. Haland G, Carlsen KC, Sandvik L, Devulapalli CS, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age [Research Support, Non-U.S. Gov't]. The New England journal of medicine. 2006; 355(16):1682-9.

21. Katz KA, Pocock SJ, Strachan DP. Neonatal head circumference, neonatal weight, and risk of hayfever, asthma and eczema in a large cohort of adolescents from Sheffield, England. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2003; 33(6):737-45.

22. Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH. Effects of maternal and early tobacco exposure on the development of asthma and airway hyperreactivity [Review]. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2001; 1(2):139-43.

23. Clark NA, Demers PA, Karr CJ, Koehoorn M, Lencar C, Tamburic L, et al. Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Environmental health perspectives*. 2010; 118(2):284-90.
24. Kozyrskyj AL, Bahreinian S, Azad MB. Early life exposures: impact on asthma and allergic disease [Review]. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2011; 11(5):400-6.
25. Greene LS. Asthma, oxidant stress, and diet [Review]. *Nutrition*. 1999; 15(11-12):899-907.
26. Devereux G. Early life events in asthma--diet [Review]. *Pediatric pulmonology*. 2007; 42(8):663-73.
27. Devereux G. Session 1: Allergic disease: Nutrition as a potential determinant of asthma. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2010; 69(1):1-10.
28. Allen S, Britton JR, Leonardi-Bee JA. Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures: systematic review and meta-analysis [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Thorax*. 2009; 64(7):610-9.
29. Martindale S, McNeill G, Devereux G, Campbell D, Russell G, Seaton A. Antioxidant intake in pregnancy in relation to wheeze and eczema in the first two years of life [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005; 171(2):121-8.
30. Litonjua AA, Rifas-Shiman SL, Ly NP, Tantisira KG, Rich-Edwards JW, Camargo CA, Jr., et al. Maternal antioxidant intake in pregnancy and wheezing

illnesses in children at 2 y of age [Research Support, N.I.H., Extramural]. *The American journal of clinical nutrition*. 2006; 84(4):903-11.

31. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Consumption of vegetables, fruit, and antioxidants during pregnancy and wheeze and eczema in infants [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Allergy*. 2010; 65(6):758-65.

32. Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, Kaila M, Kronberg-Kippila C, Ilonen J, et al. Intake of antioxidants during pregnancy and the risk of allergies and asthma in the offspring [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *European journal of clinical nutrition*. 2011; 65(8):937-43.

33. Devereux G, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Harbour PJ, et al. Low maternal vitamin E intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006; 174(5):499-507.

34. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Emmett PM, Sherriff A, Cooke M. Umbilical cord trace elements and minerals and risk of early childhood wheezing and eczema [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2004; 24(2):292-7.

35. Chatzi L, Kogevinas M. Prenatal and childhood Mediterranean diet and the development of asthma and allergies in children [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Public health nutrition*. 2009; 12(9A):1629-34.

36. Devereux G, McNeill G, Newman G, Turner S, Craig L, Martindale S, et al. Early childhood wheezing symptoms in relation to plasma selenium in pregnant mothers and neonates [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Clinical and*

experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2007; 37(7):1000-8.

37. Fitzsimon N, Fallon U, O'Mahony D, Loftus BG, Bury G, Murphy AW, et al. Mothers' dietary patterns during pregnancy and risk of asthma symptoms in children at 3 years. Irish medical journal. 2007; 100(8):suppl 27-32.

38. Willers SM, Devereux G, Craig LC, McNeill G, Wijga AH, Abou El-Magd W, et al. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children [Research Support, Non-U.S. Gov't]. Thorax. 2007; 62(9):773-9.

39. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, et al. Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood [Evaluation Studies Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. Thorax. 2008; 63(6):507-13.

40. Willers SM, Wijga AH, Brunekreef B, Kerkhof M, Gerritsen J, Hoekstra MO, et al. Maternal food consumption during pregnancy and the longitudinal development of childhood asthma [Research Support, Non-U.S. Gov't]. American journal of respiratory and critical care medicine. 2008; 178(2):124-31.

41. Barros R, Moreira A, Fonseca J, de Oliveira JF, Delgado L, Castel-Branco MG, et al. Adherence to the Mediterranean diet and fresh fruit intake are associated with improved asthma control. Allergy. 2008; 63(7):917-23.

42. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? The Journal of allergy and clinical immunology. 2007; 120(5):1031-5.

43. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts [Review]. The New England journal of medicine. 2001; 344(1):30-7.

44. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippila C, Ahonen S, Nevalainen J, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2009; 39(6):875-82.
45. Camargo CA, Jr., Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *The American journal of clinical nutrition*. 2007; 85(3):788-95.
46. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2010; 35(6):1228-34.
47. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *The American journal of clinical nutrition*. 2007; 85(3):853-9.
48. Morales E, Romieu I, Guerra S, Ballester F, Rebagliato M, Vioque J, et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Epidemiology*. 2012; 23(1):64-71.
49. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *European journal of clinical nutrition*. 2008; 62(1):68-77.

50. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? [Review]. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 1997; 10(1):6-12.
51. Roper RL, Brown DM, Phipps RP. Prostaglandin E2 promotes B lymphocyte Ig isotype switching to IgE [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. J Immunol. 1995; 154(1):162-70.
52. Hodge L, Peat JK, Salome C. Increased consumption of polyunsaturated oils may be a cause of increased prevalence of childhood asthma. Australian and New Zealand journal of medicine. 1994; 24(6):727.
53. Olsen SF, Osterdal ML, Salvig JD, Mortensen LM, Rytter D, Secher NJ, et al. Fish oil intake compared with olive oil intake in late pregnancy and asthma in the offspring: 16 y of registry-based follow-up from a randomized controlled trial [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. The American journal of clinical nutrition. 2008; 88(1):167-75.
54. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. The Journal of allergy and clinical immunology. 2003; 112(6):1178-84.
55. Lumia M, Luukkainen P, Tapanainen H, Kaila M, Erkkola M, Uusitalo L, et al. Dietary fatty acid composition during pregnancy and the risk of asthma in the offspring [Research Support, Non-U.S. Gov't]. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2011; 22(8):827-35.

56. Salam MT, Li YF, Langholz B, Gilliland FD. Maternal fish consumption during pregnancy and risk of early childhood asthma [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2005; 42(6):513-8.
57. Sausenthaler S, Koletzko S, Schaaf B, Lehmann I, Borte M, Herbarth O, et al. Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *The American journal of clinical nutrition*. 2007; 85(2):530-7.
58. Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Ribas-Fito N, Anto JM, et al. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2007; 37(4):518-25.
59. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohfuji S, Hirota Y. Maternal fat consumption during pregnancy and risk of wheeze and eczema in Japanese infants aged 16-24 months: the Osaka Maternal and Child Health Study [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Thorax*. 2009; 64(9):815-21.
60. Barros R, Moreira A, Fonseca J, Delgado L, Castel-Branco MG, Haahtela T, et al. Dietary intake of alpha-linolenic acid and low ratio of n-6:n-3 PUFA are associated with decreased exhaled NO and improved asthma control. *The British journal of nutrition*. 2011; 106(3):441-50.
61. Trichopoulou A. Mediterranean diet: the past and the present [Lectures]. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2001; 11(4 Suppl):1-4.

62. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *The New England journal of medicine*. 2003; 348(26):2599-608.
63. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Perez-Fernandez V, Martinez-Torres A, Mallol J. Olive oil during pregnancy is associated with reduced wheezing during the first year of life of the offspring [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Pediatric pulmonology*. 2010; 45(4):395-402.
64. de Batlle J, Garcia-Aymerich J, Barraza-Villarreal A, Anto JM, Romieu I. Mediterranean diet is associated with reduced asthma and rhinitis in Mexican children [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Allergy*. 2008; 63(10):1310-6.
65. Sala-Vila A, Miles EA, Calder PC. Fatty acid composition abnormalities in atopic disease: evidence explored and role in the disease process examined [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2008; 38(9):1432-50.
66. Jacobs DR, Jr., Steffen LM. Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy [Review]. *The American journal of clinical nutrition*. 2003; 78(3 Suppl):508S-13S.
67. Martino D, Prescott S. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Chest*. 2011; 139(3):640-7.
68. Sunyer J, Torrent M, Munoz-Ortiz L, Ribas-Fito N, Carrizo D, Grimalt J, et al. Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and asthma in children

[Research Support, Non-U.S. Gov't]. Environmental health perspectives. 2005; 113(12):1787-90.

69. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods [Multicenter Study]. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 1995; 8(3):483-91.

70. Luyt DK, Burton P, Brooke AM, Simpson H. Wheeze in preschool children and its relation with doctor diagnosed asthma [Research Support, Non-U.S. Gov't]. Archives of disease in childhood. 1994; 71(1):24-30.

71. Erkkola M, Karppinen M, Javanainen J, Rasanen L, Knip M, Virtanen SM. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire for pregnant Finnish women [Research Support, Non-U.S. Gov't]. American journal of epidemiology. 2001; 154(5):466-76.

72. Lawlor DA, Davey Smith G, Kundu D, Bruckdorfer KR, Ebrahim S. Those confounded vitamins: what can we learn from the differences between observational versus randomised trial evidence? [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. Lancet. 2004; 363(9422):1724-7.